

Aus der Augenklinik der Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. Straub

Über die Wirkung von Actidion,
Aktinomycin, p-Fluorphenylalanin,
p-Fluorphenylalanin-Actidion,
Puromycin und RNS
bei experimenteller Keratitis herpetica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christa Simonis
aus Frankfurt

Marburg 1966

Druck von Gg. Nolte in Marburg

Aus der Augenklinik der Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. Straub

Über die Wirkung von Actidion,
Aktinomycin, p-Fluorphenylalanin,
p-Fluorphenylalanin-Actidion,
Puromycin und RNS
bei experimenteller Keratitis herpetica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christa Simonis
aus Frankfurt

Marburg 1966

Druck von Gg. Nolte in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 18.5.1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Referent : Prof. Dr. med. H. Neubauer

Correferent: Prof. Dr. med. W. Straub



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
 <u>A. ALLGEMEINER TEIL</u>	
Historischer Überblick	5
 <u>B. MATERIAL UND METHODEN</u>	
1. Tiermaterial	8
2. Impftechnik	8
3. Virusmaterial	8
4. Wirkstoffe	9
a. Aktinomycin	9
b. Actidion	10
c. Puromycin	10
d. RNS	10
e. p-Fluorphenylalanin	11
 <u>C. ERGEBNISSE</u>	
1. Modellkeratitis	12
a. Impfung nach GRÜTER	12
b. Impfung nach NEUBAUER	14
c. Nebenfunde	14
d. Todesrate	15
2. Ergebnisse mit Actidion	15
a. Prüfung der Verträglichkeit	15
b. Actidion 50 μ /ml (Neubauer Impfung)	18
c. Actidion 250 μ /ml	19
c1. Neubauer-Impfung	19
c2. Grüter-Impfung	20
d. Actidion gelöst in Rizinusöl	21

3.	Ergebnisse mit einer Mischung von Actidion und para-Fluorphenylalanin	22
a.	Prüfung der Verträglichkeit des para-Fluorphenylalanin 140 /ml	22
b.	Actidion und para-Fluorphenylalanin	22
4.	Ergebnisse mit Puromycin 10 γ /ml	23
a.	Prüfung der Verträglichkeit	23
b.	Puromycin 10 γ /ml (Impfung mit der Hornhautbohrer	24
5.	Ergebnisse mit Aktinomycin	24
a.	Prüfung der Verträglichkeit	24
b.	Aktinomycin 1:100 (Impfung mit dem Hornhautbohrer)	25
6.	Ergebnisse mit RNS 1 g/ml	26
a.	RNS und JES	26
b.	RNS	28
c.	RNS 48 Std. vor der Impfung	29
d.	RNS 24 Std. vor der Impfung	29
7.	Encephalitis	30

<u>D. DISKUSSION</u>	31
----------------------	----

<u>E. ZUSAMMENFASSUNG</u>	33
---------------------------	----

<u>F. LITERATURVERZEICHNIS</u>	35
--------------------------------	----

A. ALLGEMEINER TEIL

Vor der Aufklärung der Virusätiologie durch GRÜTER beschränkte sich die Behandlung der Herpes simplex auf die Entfernung des durch den Krankheitsprozeß veränderten Gewebes. 1887 beschrieb GALEZOWSKI die Entfernung des oberflächlichen Materials mit Argentum nitr. und dem Thermokauter.

Die Techniken zur Abtragung der herpetisch veränderten Gewebsschichten wechselten. Es wurden chemische, mechanische und thermische Methoden angewandt. Bei der chemischen Ätzung wurden Kalomel und starke Jodlösungen verwendet und mechanisch die Abrasio des infizierten Hornhautbezirks durchgeführt. Die thermische Behandlung beruhte ebenfalls auf der Zerstörung des infizierten Gewebes, wozu Glüh-schlingen und Dampfkauter (WESSELY) verwendet wurden. An diese Behandlungsmethoden wurden Atropin- und Pilocarpingaben und lokale Wärmeapplikationen angeschlossen.

Nach GRÜTER's Entdeckung, daß es sich bei dem Erreger des Herpes simplex corneae um ein Virus handelt, wurden diese Behandlungsarten durch eine Vielzahl von gezielten Therapieversuchen ergänzt, deren Ziel eine Abtötung des Virus war. Die Anwendung von UV-, Röntgenstrahlen und Kurzwellen zeigte unterschiedlich zuverlässige Erfolge.

Einige Autoren sahen nach frühzeitig einsetzender Röntgenbestrahlung bei oberflächlichem Herpes völlige Abheilung (HALL, Wendell C., FABER); andere beobachteten das gleiche bei UV-Bestrahlung mit der Birch-Hirschfeld-Lampe (BAUMGART, B., ARNOLD).

Die Äthertherapie (ROGGENKÄMPER), die im Abtupfen der oberflächlichen Herde besteht, soll durch das Entstehen lipoider Zerfallsprodukte eine Abtötung des Virus bewirken (GRÜTER). Das Virus (d.h. die Infektiosität) ist gegen Äther sehr empfindlich. Bessere Erfolge erzielte man mit der Behandlung mit Jodäther, die auch heute noch durchgeführt wird (GRÜTER, W., GUNDERSEN, T.). Die wirksamste Lokalbehandlung, vor allem bei Beteiligung der Bowman'schen Membran und des Parenchyms, stellt die klassische Jodimprägnation nach GRÜTER dar, zu der man 5 oder 10 % Jodtinktur verwendet.

Einer Vielzahl von Behandlungsmethoden wurde die Abschwächung der Krankheitsverläufe zugeschrieben; so wurde bei der Behand-

lung mit formalinbehandelten, herpesinfizierten, tierischen Hirnemulsionen zwar eine Verminderung der Ausdehnung der Herpesfiguren beobachtet, aber die Entstehung von Rezidiven nicht verhindert (DIAZ, A. und E., FRANK, S., NAVARRO, M.). Die Anwendung von Mercurochrom-Augentropfen (SCHMIDT, K.) oder Abspülen mit Dihydroergotamin Sandoz (BIRKHÄUSER SIMKOVA, M.) war in ihrer Wirksamkeit auf frische Herpesfälle beschränkt und zeigte auch dann nur zu etwa 58 % gute Ergebnisse. Ähnliches wurde auch über die Wirksamkeit von Antihistaminen mitgeteilt (HALLETT, I. W.).

Zur lokalen und innerlichen Behandlung mit Antibiotika sind Chloramphenicol (SCUDERI, G.) und Aureomycin (MACKNESON, R., ORMSBY, H. L.) die Mittel der Wahl. Achromycin und Terramycin zeigen beim experimentellen Herpes simplex am Kaninchenaugen lediglich eine Verzögerung der Inkubationszeit von zwei Tagen. Chloromycetin, Erythromycin, Magnamycin, Ilotycin, Oleandomycin sind ohne jeglichen Einfluß auf den Krankheitsablauf (MACKNELSON, R., ORMSBY, H. L.). Das gleiche gilt für Cortison und die Corticosteroide, bei deren Applikation oft eher eine Verschlechterung des Krankheitsablaufes zu beobachten ist (BARON, A., Le BOURHIS, GOURAY, KRATZNELSON, SCHNEWEIS, K. E., NEUBERGER, H., MEYER, H. J.). Erst nach vollständiger Epithelialisierung der Herpesdefekte wird eine Corticosteroidbehandlung mit Vorbehalt zur Narbenaufhellung empfohlen. Narbenaufhellung wurde auch bei subconjunktivaler Implantation von Placentagewebe beobachtet (HILLMAZER, GOETZ, DUHAMEL). Zuverlässiger ist allerdings für die Wiederherstellung einer funktionsentsprechenden Hornhaut die Keratoplastik nach Inaktivierung des Herpesprozesses (HOGAN, M.).

Neben den lokalen Behandlungsarten werden auch Injektionstherapien beschrieben. So die Injektion autogenen Blutserums (STERN, C., THOMAS, Carmen), von Moccasin-Schlangengift (FISCHER, A. A., KELLY, R.) und Bienengift (MUCH, V.) intracutan, intravenöse Injektionen von Betaxin (CARLEVARO, G. T.) oder gamma-Globulinen (LEVY, J. P.). Alle diese Methoden sind aber nicht von überzeugender Wirkung.

Auch die mit der Einführung von Antimetaboliten in die Therapie der Viruserkrankungen am Auge optimistisch beurteilten Erfolge von WOLLENSAK und später KAUFMANN, THIEL und WACKER, ließen sich durch weitere klinische Überprüfung nicht in vollem Umfang bestätigen. Aethionin, p-Fluorphenylalanin und 3,6-Diaminoac-

ridin (Proflavin) sowie 5-Jodo-2-desoxyuridin (IUDR) wirken in ausgesprochen unterschiedlicher Weise auf oberflächlicher Herpesprozesse. Ihre Wirkung auf den primär parenchymatösen Hornhautherpes ist jedoch durchaus uneinheitlich. Sie schließen das Auftreten von Rezidiven nicht aus, können aber die noch nicht befallenen Zellen vor einem Befall schützen. Außerdem scheint die virostatistische Wirkung bei verschiedenen Stämmen, sowohl im Experiment als auch in der Klinik, nicht einheitlich zu sein.

Als neuer Gesichtspunkt tauchte dann in der Diskussion um die Wirkungsweise der Virostatika die Frage nach eventuell möglichen mutationsauslösenden Wirkungen auf (WOLLENSAK, I.).

Unter diesen Umständen schien es ratsam, verschiedene antibiotische Substanzen im Tierexperiment zu prüfen, die sich in vitro als wirksam erwiesen hatten.

B. METHODIK

1. Tiermaterial

Es wurden für die Tierversuche 75 Kaninchen verwendet, die 2-3 kg schwer und unterschiedlich pigmentiert waren.

2. Impftechnik

Zunächst wurden die Impfungen in der klassischen Form nach GRÜTER ausgeführt. An der anaesthetisierten Hornhaut wurden mit Lanzetten zwei bzw. drei horizontale und zwei bzw. drei senkrechte Linien zart eingeritzt. Über diese Impfgitter wurde das Impfmateriel mit Hockeymessern oder Lanzetten aufgetragen. Dabei kommt es jedoch unvermeidlich gelegentlich auch zu primären Impfläsionen der Bowman'schen Membran und des Hornhautparenchyms, die den Ablauf der Impfkeratitis beeinflussen und die Beurteilung erschweren.

Zur Erzeugung eines primär rein epithelialen Herpes hat NEUBAUER daher die Impfung nach Epithelläsion mit dem Hornhautbohrer eingeführt. Es wurden in einem etwa 6 mm durchmessenden Kreis angeordnete epitheliale Bohrdefekte gesetzt und anschließend mit dem Impfstoff in der üblichen Weise beschickt.

3. Virusmaterial^{x)}

Für die Versuche wurde ausschließlich die fr-Variante des Herpes simplex-Stammes "JES" verwandt, der von RUCKLE, G. (1957) von einem Patienten mit herpetischer Stomatitis auf Menschennieren-Zellkulturen isoliert war. Dieser HSV-Stamm "JES" löst bei seiner Vermeh-

x) Wir danken Herrn Professor SIEGERT, Herrn Doz. Dr. FALKE und Herrn Dr. H. KOHLHAGE an dieser Stelle für die Überlassung des Impfmateriels und die großzügige Unterstützung unserer Untersuchungen.

rung in Hela-Zellkulturen die Bildung von zwei verschiedenartigen Riesenzellen aus. Der eine Zelltyp bleibt während seiner Entwicklung (72 Std.) flach ausgebreitet im Zellverband liegen, - deshalb auch fR (flache Riesenzelle) genannt -, um sich schließlich von dem umgebenden Zellrasen zu lösen und zu einem unförmigen Gebilde zusammenzuschrumpfen. Der andere Zelltyp, - rR (runde Riesenzelle) -, verhält sich zunächst (30 Std.) wie fR, um sich dann jedoch in kleinere Einheiten aufzuspalten, die sich abkugeln und nur noch mit zarten Plasmafortsätzen untereinander in Verbindung stehen.

Die Pathogenitätsprüfung im Tierversuch ergab bei intrazerebraler Injektion hinsichtlich des Krankheitsablaufes keine Differenzen. Bei cornealer Impfung jedoch zeigte der fR-Typ eine deutlich geringere Pathogenität als der rR-Typ. Die gleichen Ergebnisse erhielt man bei intrazerebraler Infektion jugendlicher Mäuse. Die mit dem rR-Typ infizierten Mäuse zeigten nach zwei Tagen p.i. eine Absterberate von 80 %, während die restlichen Mäuse zwischen dem 3. und 6. Tag starben. Dagegen war beim fR-Typ die Inkubationszeit 4 Tage länger, und 10 % der Mäuse überlebten die Infektion, obwohl sich der fR-Typ etwas stärker im Gehirn anreicherte als der rR-Typ.

Beide Varianten stimmten dagegen in ihrer Thermo- und pH-Resistenz und in ihren antigenen Qualitäten überein (KÖHLHAGE, H. und SIEGERT, R.).

Für die Versuche wurde die fR-Variante in einer Kulturflüssigkeit, bestehend aus Basal-Medium nach EAGLE und Zusatz von 1 % Lact. albuminhydrolysat in Kaninchennieren-Zellkulturen gezüchtet. Zur Stabilisierung des Virus war der Kulturflüssigkeit 10 % Kälberserum zugefügt worden. Diese Suspensionen hatten einen Virusgehalt von 2×10^5 PFU/o, 2 ml und wurden bei -70°C aufbewahrt.

4. Geprüfte Wirkstoffe

a. Aktinomycine₁^{x)}

ist ein chromo-peptidhaltiges Antibiotikum, das von VINING und WAKSMAN entdeckt wurde. Es ist eine für höhere Organismen hoch-

x) Wir danken den Farbenfabriken Bayer-Leverkusen für die Überlassung der Substanz.

giftige Substanz, die das Wachstum natürlicher und experimentell erzeugter Tumoren sowie die Vermehrung einiger gram-positiver Bakterien und von Viren hemmt.

Die biologische Aktivität des Aktinomycin beruht auf seiner Bindung an die Guanosin-Reste der Desoxy-Ribonucleinsäure. Durch diese Komplexbildung wird die Übertragung der auf der DNS-Molekülspirale lokalisierten Geninformation auf die RNS unterbunden. Eine DNS-abhängige RNS-Synthese ist damit ausgeschlossen. Diese Vorgänge werden sowohl bei Zellen in vivo und in vitro als auch bei Bakterien und Viren beobachtet (GOLDBERG, J. H., HIGA, A., HIRAI, T., HAMILTON, L. D., FULLER, W., LEVINthal, C., LEVY, B., KEYNANT, A., RABINOWITZ, M., REICH, E., SHIMONURA, T., SHATKIN, J. A., FRANKLIN, R. M., REICH, E., TATUM, E. L.).

b. Actidion; der Upjohn Co. USA

(Cyclo-Hexamid, NaramycinA, 3 (beta)-(2-(3-5-Dimethyl-2-oxycyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-glutarimid)

ist ein fettlösliches, in hoher Konzentration giftiges, ätzendes Antibiotikum, das als Pflanzenschutzmittel und als tumorhemmende Substanz bekannt ist. Seine Wirksamkeit beruht auf einer Hemmung der DNS- und Protein-Synthese (BENNETT u. Mitarb.). Seine Hemmwirkung auf die Vermehrungsfähigkeit von Viren wurde an Kulturversuchen untersucht (HIRAI, T., SHIMONURA, T., NIESING, K.).

c. Puromycin-HCl der Nutr. Biochem. Corp./USA

6-(Dimethylamino-9(3-p-methoxy-1-phenylalanyl-amino-beta-d-ribofuranosyl)-purin).

Auch Puromycin gehört in die Gruppe der tumorhemmenden Antibiotika. Es wurde wie Actidion in Kulturversuchen auf seine virostatistische Wirksamkeit hin überprüft (LWOFF, A., ROIZMAN, B.).

d. Ribonucleinsäure (RNS)

KOHLHAGE und FALKE (1963) haben gezeigt, daß phenolextrahierte RNS aus Kaninchen-Nieren in Hela-Zellen die Synthese des Herpes-simplex-Virus zu etwa 99 % hemmt. Auch in vivo nach intrazere-

braler Injektion eines Gemisches aus Virus und RNS wurde bei Mäusen ein solcher Effekt beobachtet.

e. p-Fluorphenylalanin

Dieser Aminosäuren-Antimetabolit beeinträchtigt die Entstehung und stört die Funktion zahlreicher Enzyme. Nach FALKE (1964) läßt sich in vitro bis zur 2. Stunde p. i. die Bildung der herpesbedingten Riesenzellen, bis zur 5. Stunde aber die Entstehung infektiöser Virionen hemmen.

C. ERGEBNISSE

1. Modellkeratitis

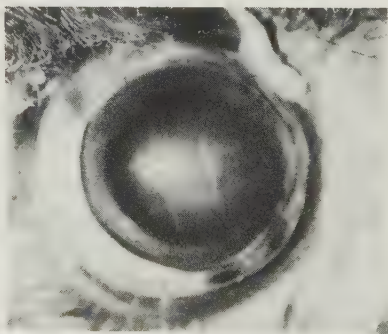
Die Veränderungen an 6 mit dem Herpes simplex-Stamm "JES" (fR-Variante) geimpften Tieren wurden zunächst ohne Therapie beobachtet. Die Impfung erfolgte nach GRÜTER und NEUBAUER. Das linke Auge blieb zur Kontrolle des Spontanverlaufes unbeimpft. Zur Übertragung des Impfmateri als auf die Hornhaut wurden Hockeymesser und Lanzetten verwendet.

a. Schnitimpfung nach GRÜTER

Am 2. Tag nach der Impfung zeigten sich bei der Spaltlampenuntersuchung der mit Fluoreszein angefärbten Kaninchenhornhaut die ersten pathologischen Veränderungen. Bei allen 6 Tieren war im gesamten Impfgitterbereich eine graue, sulzige Epithelschwellung beiderseits der Impflinien zu sehen. Die dendritiformen Herpesfiguren waren zu diesem Zeitpunkt noch sehr zart und bevorzugt an den Strichenden des Impfgitters zu finden.

Am 3. Tag war die Trübung und Schwellung des Epithels verstärkt, hatte sich weiter flächig ausgebreitet und auch auf das Parenchyms übergegriffen. Dabei waren die Auflockerungen nicht auf den Impfquadratbereich beschränkt, sondern fanden sich ringförmig um das Quadrat angeordnet (Abb. 1).

Bei 3 dieser Tiere waren grobzystische Auflockerungen des hinteren Parenchyms vor der Descemet'schen Membran außerhalb des Impfgitters auffällig, die in ihrer Anordnung einem unvollständigen Ring gleichen. Gegenüber diesen Veränderungen zeigten die von den Strichenden ausgehenden dendritiformen Ausläufer keine deutlichere Ausprägung.



Am 6. Tag fiel der Rückgang der wabigen Auflockerungen in dem tiefen Parenchym auf. Bei allen 6 Tieren war die Trübungszone jetzt scharf begrenzt und nur noch im Impfgitterbereich zu sehen. Die Oberfläche der Hornhaut ephithelialisierte sich zu diesem Zeitpunkt unter Abstoßung des nekrobiotischen Materials. Die dentritiformen Veränderungen hatten sich weiter entwickelt und fanden sich bevorzugt im Impfquadratbereich.

Am 8. Tag beobachtete man einen Rückgang der Hornhautschwellung und von den Randzonen der disciformen Trübung her eine beginnende schuppige Vernarbung.

Am 10. Tag hatte die Hornhaut wieder ihre normale Dicke erreicht. Die Trübung war nur noch zu seiten der noch nicht verschlossenen Impflinien zu sehen und die Dendritikafiguren begannen sich ebenfalls zurückzubilden.

Der weitere Heilungsprozeß dauerte 36 Tage. Nach dieser Zeit waren alle Impfrinnen vernarbt, die Hornhaut außerhalb der Narbenzüge klar und reizlos.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich 2 Tage nach der Impfung bevorzugt an den Strichenden des Impfmusters dentritiforme Ästchen bilden. Parallel dazu ist eine Trübung und Schwellung der Hornhaut auch außerhalb des Impfquadrates zu beobachten.

Am 3. Tag waren bei 50 % der Tiere grobzystische Auflockerungen des tiefen Parenchyms zu sehen.

Am 6. Tag erreichten die dentritiformen Veränderungen ihre deutlichste Ausbildung, während sich die ödematöse Trübung der Hornhaut zurückbildete.

Die am 8. Tag beginnende Abheilung zeigte bei allen Tieren einen weiteren Rückgang des Ödems bzw. der Trübung sowie schuppige Vernarbung von den Randzonen her und ist nach 36 Tagen abgeschlossen.

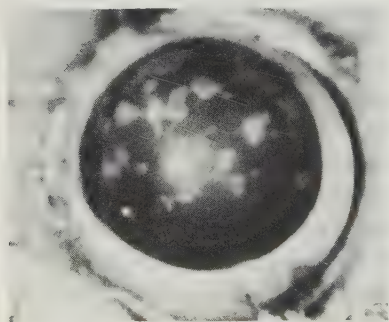
Der Verlauf der Keratitis bei diesen 6 Tieren bestätigte die Zuverlässigkeit des Herpes simplex-Stammes "JES" (fR-Variante), der bei allen Tieren ein weitgehend einheitliches Krankheitsbild hervorruft. Die Abweichungen im Verlauf, wie sie das Übergreifen der herpetischen Veränderungen auf tiefere Schichten des Parenchyms darstellen, sind auf die mangelhafte Genauigkeit der Impftechnik zurückzuführen. Auch bei sorgfältigster Schnittführung läßt sich ein An-

ritzen tiefer gelegener Parenchymschichten mit der Impflanzette gelegentlich nicht vermeiden. Eine rein epitheliale Impfung, wie sie zur Auslösung eines oberflächlichen Herpes Voraussetzung wäre, ist mit dieser Methode nicht zuverlässig durchführbar.

b. Bohrimpfung nach NEUBAUER

Für die weiteren Versuche wurden deshalb neben der Lanzettenimpfung die Impfung mit dem Fremdkörperbohrer angewandt (60 Tiere) (s. o.). Bei dieser Technik erhielten wir regelmäßig rein epi-

theliale Verläufe, bei denen die Herpesfiguren gleichmäßig über die ganze Hornhaut verteilt waren (s. Abb. 2).



Am 1. Tag nach der Impfung zeigten sich bei der Spaltlampenuntersuchung der mit Fluoreszein angefärbten Kaninchenhornhaut geringe Infiltrationen um die Impfstellen, von denen am 2. Tag kleine, plumpkugelige Knospungen ausgingen, die noch

kein charakteristisch dendritiformes Aussehen hatten.

Am 3. Tag traten Dendritika- und Stellatafiguren auf; diese gingen bevorzugt von den Impfstellen aus, bildeten sich aber auch zuweilen ohne Beziehung zur Impffigur auf der unverletzten Hornhaut aus.

Um den 6. - 8. Tag war die Hornhaut von teils großflächigen, scharfkonturierten Geographikafiguren, teils unregelmäßigen, mehrästigen Dendritika oder Stellata überzogen.

Die Abheilung begann am 9. Tag und war nach etwa 34 Tagen abgeschlossen.

c. Nebenfunde

Bei einem Kaninchen beobachteten wir oberhalb der Orbita beginnend, dann um die ganze Orbita herumziehend eine Alopezie; die-

se Beobachtung wurde erstmalig 1923 von LEVADITI gemacht, der diese Erscheinung besonders bei gleichzeitiger Eiterung der Bindehäute sah.

d. Todesrate

39 % der Tiere starben vor der Abheilung mit encephalitischen Erscheinungen. Diese traten frühestens nach 9 Tagen, spätestens nach 23 Tagen ein. Bei der Mehrzahl der unter diesen Bedingungen gestorbenen Tiere traten diese Veränderungen zwischen dem 12. und 18. Tag ein. Man beobachtete zunächst das Auftreten von Lähmungen der hinteren Extremität, später tonisch-klonische Krämpfe am ganzen Körper und schließlich Nackensteifigkeit.

2. Ergebnisse mit Actidion

a. Prüfung der Verträglichkeit

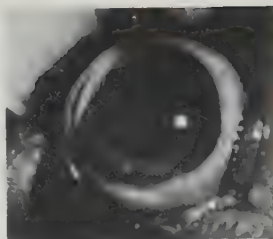
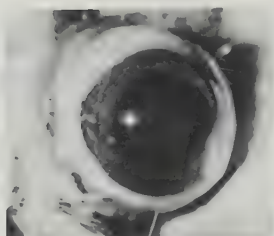
Der Anwendung von Actidion am herpesinfizierten Kaninchenauge ging die Prüfung der Verträglichkeit verschiedener Konzentrationen voraus. Es wurden 24 Stunden lang in einem Abstand von jeweils einer Stunde Lösungen von 1:10, 1:20, 1:100, 1:1000 einer Stammlösung des Actidion (1 mg/1 ml) in NaCl-phosphatpuffer in die rechten Augen von je einem Kaninchen getropft. Dabei zeigten sich bei den Konzentrationen 1:20, 1:100 und 1:1000 keinerlei Veränderungen an der Binde- und Hornhaut, die auf eine schädigende Wirkung der Substanz schließen ließen. Dagegen rief die Lösung von 1:10 eine starke, ödematöse Schwellung der Bindehaut hervor. Bei der Spaltlampenuntersuchung fanden sich feinstippige, mit Fluoreszin anfärbbare Defekte der Hornhaut.

Für die Therapie kamen die Konzentrationen 1:20 und 1:100 zur Anwendung.

Kontrolle

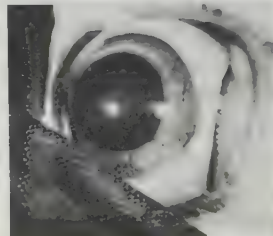
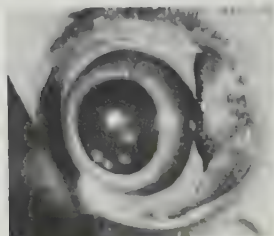
Actidion

a.
linkes
Auge



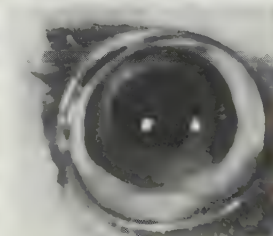
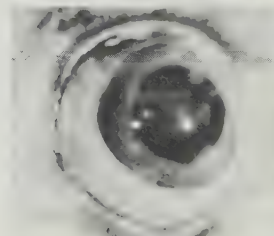
a.
rechtes
Auge

b.
linkes
Auge



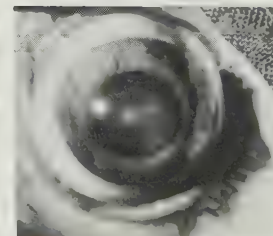
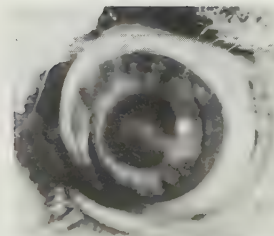
b.
rechtes
Auge

c.
linkes
Auge



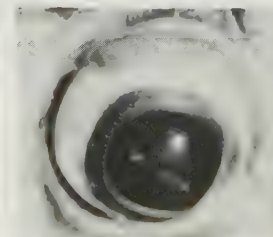
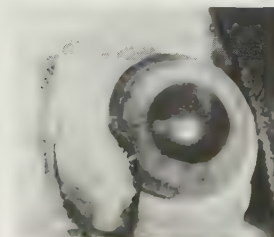
c.
rechtes
Auge

d.
linkes
Auge



d.
rechtes
Auge

e.
linkes
Auge



e.
rechtes
Auge

Abb. 3: Ausschnitte aus einem Verlauf (Nr.759) unter Actidion

Abb. 3

Am 22. 10. 1963 wurden an beiden Augen des Tieres mit dem Hornhautbohrer 6 annähernd gleichmäßig intensive Epitheldefekte angelegt, die im 6 mm-Kreis angeordnet waren.

Am 24. 10. 1963 setzte die Therapie ein, und es zeigte sich
am rechten Auge: Bei 12 und 4 Uhr deutlichere, sonst nur geringe Infiltrationen der Impfstellen.

Sämtliche Impfstellen schwach F-.

am linken Auge: Alle Impfstellen schwach F-, kaum Reaktionen.

Zu den Abbildungen:

- a. linkes Auge: An 2 der unteren Impfstellen beginnende Knospung.
25. 10. 1963
- a. rechtes Auge: An 2 der oberen Impfstellen beginnende Knospung.
25. 10. 1963
- b. linkes Auge: An den unteren Impfstellen deutliche Infiltrationshöfe. Rostral 1 größere Aussprossung. F--.
- b. rechtes Auge: An den 3 oberen Impfstellen geringe Aussprossung,
26. 10. 1963 kaum anfärbbare Defekte unter Vernarbung.
- c. linkes Auge: Im Zentrum der Impffigur 2 größere Dendritica. Im
28. 10. 1963 unteren Teil der Hornhaut 2 Geographica-Figuren.
- c. rechtes Auge: Die 3 oberen Impffmarken sind abgeheilt, die 3 unteren nur noch schwach anfärbbar.
28. 10. 1963

Absetzen des Actidion

- d. linkes Auge: Große, unregelmäßige, mehrästige Dendritica,
30. 10. 1963
- d. rechtes Auge: Von den oberen Impfstellen gehen Effloreszenzen aus.
30. 10. 1963
- e. linkes Auge: Rest-Dendritica. Die Impffmarken sind vernarbt.
2. 11. 1963
- e. rechtes Auge: Praktisch vernarbt. 1 Impffmarke F-, darunter eine kleine Dendritica.
2. 11. 1963

b. Actidion 50 μ /ml (Bohrimpfung, 4 Kaninchen)

48 Stunden nach der Impfung, nachdem die ersten Infiltrationen um die Impfmaken sichtbar wurden, setzte die Therapie ein. Stündlich wurde Actidion in einer Konzentration von 1:100 (50 μ /ml) in das rechte Auge getropft. Das linke Auge blieb zur Kontrolle unbehandelt.

Am 1. Tag nach Beginn der Therapie zeigte sich bei 2 Tieren der Befund wie zu Therapiebeginn, während an den Kontrollaugen dieser Tiere eine Zunahme der Infiltrationen mit beginnender Knospung zu sehen war.

Bis zum 4. Tag blieb diese Differenz zwischen dem Befund des behandelten und des Kontrollauges erhalten. Die Kontrollaugen zeigten in dieser Zeit Ausbildung von dendritiformen Figuren, die teils von den Impfmaken ausgingen, teils zwischen diesen gelegen waren und sämtlich zum Zentrum des Impfkreises zogen.

Bei den beiden anderen Tieren war am 1. Tag nach Behandlungsbeginn mit Actidion der Rückgang der Infiltrationen um die Impfstellen auffällig. Die Kontrollaugen zeigten dagegen eine Weiterentwicklung der Infiltrationen und die Bildung von Dendritica-Knospen. Im weiteren Verlauf kam es trotz fortdauernder Behandlung zu einer Verminderung der Hemmung. Bei einem dieser Tiere waren am 4. Tag nach Beginn der Therapie sämtliche Impfpunkte abgeheilt. Die Kontrollaugen zeigten den üblichen Verlauf.

Zwei Tage nach Absetzen des Actidion fanden sich bei allen 4 Tieren an den rechten Augen sämtliche Impfmaken infiltriert und von diesen ausgehende Dendritica-Knospen. Die Entwicklung dieser Dendritica-Figuren verlief bis zu ihrer deutlichsten Ausprägung über weitere 4 - 5 Tage. Dann begannen sie abzuheilen (s. Abb. 3).

Zusammenfassung

Unter der Behandlung mit Actidion beobachtete man zunächst ein Abklingen der herpetiformen Veränderungen, die bei 4 Kaninchen am 4. Tag der Behandlung sogar abzuheilen begannen. Nach dem Aussetzen der Actidion-Gaben traten aber dendritiforme Her-

pes-Effloreszenzen auf, die in ihrer weiteren Entwicklung zeitlich den typischen Verlauf zeigten.

Dieser Befund ließ vermuten, daß die Anwendung einer höheren Konzentration während einer längeren Zeitspanne das Wiederauftreten herpetischer Veränderungen nach dem Absetzen der Therapie verhindern würde. Es wurde deshalb 7 Tage lang eine fünf-fach höhere Konzentration bei 12 weiteren Kaninchen angewandt.

c. Actidion 250 δ /ml (Schnitt- (6 Kaninchen) und Bohrimpfung (6 Kaninchen))

48 Stunden nach der Impfung wurde mit der Actidion-Behandlung begonnen. Zu Beginn der Therapie zeigten die mit Actidion zu behandelnden Augen Infiltrationen um die Impfmaken bzw. entlang der Impfrinnen. An den Kontrollaugen bestanden die gleichen Erscheinungen.

c1. Actidion 250 δ /ml (Bohrimpfung, 6 Kaninchen)

Am 2. Behandlungstag war bei den nach Fremdkörperbohrung geimpften Tieren eine Differenz zwischen den behandelten und den unbehandelten zu beobachten. An den behandelten war lediglich eine geringe Vergrößerung der Infiltrationen zu sehen, während an den Kontrollaugen die ersten, zarten Dendriticazüge nachweisbar waren. Die weitere Entwicklung der herpetischen Veränderungen und deren Abheilung verlief an den Kontrollaugen übereinstimmend mit den bisherigen Befunden der unbehandelten Augen. Lediglich bei 3 der 12 Tiere bildeten sich aus den flächigen Geographica-Figuren hervorgehende Ulzera, die unter Gefäßeinsprossung nach dem gleichen zeitlichen Ablauf vernarbt, den auch die übrigen Augen zeigten.

Am 3. und 4. Tag beobachtete man bei den punktförmig geimpften Tieren unter der Behandlung mit Actidion eine Rückbildung der um die Impfmaken gelegenen Infiltrationen, wobei bei 2 Tieren am 3. Tag die Impfmaken fast vernarbt waren. Bei den übrigen Tieren waren in diesem Zeitabschnitt schwach anfärbbare Impfmaken zu sehen, doch keine dendritiformen Sprossungen.

Vom 5. Tag nach Behandlungsbeginn an traten trotz weiterer Gabe von Actidion zarte Dentrítica-Knospen auf, die bevorzugt von den Impfmarken ausgingen. Die Behandlung mit Actidion wurde nun noch über 2 Tage fortgesetzt, wobei die rechten Augen nur noch dreistündlich behandelt wurden.

Am 6. und 7. Tag bildeten sich bei 4 Tieren große, nekrotische Dentrítica- und Geographica-Figuren, die im weiteren Verlauf ulzerierten. Diese Veränderungen traten bei zwei Tieren beiderseits auf, so daß die Wahrscheinlichkeit einer Mischinfektion bestand.

Am 11. Tag - 4 Tage nach Absetzen der Actidion-Behandlung - waren bei diesen 4 Tieren große, fast kreisrunde Ulzera, neben Schwellung der Hornhaut und beginnender Vaskularisierung von der Peripherie ausgehend, entstanden. Unter dem Zentrum ziehender Gefäßeinsprossung vernarbten die Ulzera in weiteren zehn Tagen. Nach der vollständigen Abheilung fanden sich scheibenförmige Narben und allseitige Vaskularisation. Bei zwei Kaninchen war die Vorderkammer aufgehoben.

c2. Actidion 250 μ /ml (Schnittimpfung, 6 Kaninchen)

Die Verläufe der schnittgeimpften Kaninchenaugen unterschieden sich hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der ersten herpetischen Herde und deren Entwicklung von den mit dem Fremdkörperbohrer geimpften.

Hier traten am 3. Behandlungstag unter gleichzeitiger Schwellung der Hornhaut zarte, von den Strichenden ausgehende dendritiforme Knospen auf. In der folgenden Zeit wurde die mit einer Trübung des Parenchyms einhergehende Hornhautschwellung stärker. Gegenüber diesen Veränderungen blieben die dendritiformen Figuren zurück und heilten ab, ohne sich entscheidend vergrößert zu haben. Im Impfgitterbereich bildeten sich großflächige Nekrosen, die unter allseitiger Vaskularisation schließlich abgestoßen wurden. Nach der Abheilung blieben teilweise flächige Gitternarben zurück. Die übrige Hornhaut war reizfrei.

Die heftigen Verläufe der mit dem Fremdkörperbohrer geimpften Tiere war auf eine Sekundärinfektion zurückzuführen. Bei der kulturellen Untersuchung der am 9. Tag nach Beginn der Behandlung entnommenen Bindehautabstriche konnten Pasteurella multoci-

dea, ein beim Kaninchen häufiger Septicaemierreger, nachgewiesen werden. Die Proben der Kontrollaugen von 3 Tieren mit atypischem Verlauf der Keratitis enthielten vergrünende Streptokokken, Staphylococcus epidermidis und aerobe Sporenbildner.

Zusammenfassung

Bei der Anwendung des Actidion in einer Konzentration von 250 $\frac{1}{2}$ /ml zeigte sich erneut eine Differenz zwischen den behandelten und den nicht behandelten Augen. Anfänglich nachweisbare Infiltrationen um die Impfmarken bzw. um die Impfrinnen bildeten sich zurück und vernarbten sogar teilweise. Trotz weiterer Gabe von Actidion traten plötzlich jedoch am 3. bzw. am 4. Tag herpetische Veränderungen in Form ödematöser Auflockerung des Gewebes, Trübung des Parenchyms und Bildung dendritiformer Knospen auf. Die weitere Entwicklung lief zeitlich den unbehandelten Augen parallel, war lediglich um 3-4 Tage verzögert.

Auffällig war die Entwicklung großflächiger Erosionen und Ulzera bei 6 Tieren. Diese Veränderungen fanden sich bei 2 Tieren beiderseits, bei 3 weiteren am behandelten Auge und einem Tier am Kontrollauge. Die Abheilung ging in diesen Fällen unter allseitiger Vaskularisation einher.

d. Actidion 250 $\frac{1}{2}$ /ml gelöst in Rizinusöl (Bohrimpfung, 4 Kaninchen)

Die Lösung von Actidion in NaCl-Phosphatpuffer zwang zu mindestens stündlicher Anwendung. Zur Vergrößerung der Zeitspanne zwischen den einzelnen Applikationen muß die Substanz in eine Grundlage eingebracht werden, die länger auf der Hornhaut haftet und im Bindehautsack liegen bleibt. Da Actidion fettlöslich ist, können als Lösungsmittel sämtliche Fette fester und flüssiger Konsistenz verwandt werden. Actidion wurde deshalb einmal in steriler Vaseline ophthalmica, das andere Mal in sterilem Rizinusöl gelöst. In beiden Fällen enthielten 20,0 Vaseline bzw. Öl 0,02 Substanz. Die Konzentration war so gewählt, daß sie der bisherigen Anwendung entsprach. Zwischen den Applikationen lag ein Zeitraum von drei Stunden.

Die Anwendung des in Vaseline gelösten Actidion bewährte sich weniger, weil die Verteilung über die Hornhautoberfläche unregelmäßig ist und nicht im Bindehautsack liegen bleibt. Dagegen ließ sich Rizinusöl einfach applizieren, bedeckte gleichmäßig die Hornhautoberfläche und haftete im Bindehautsack.

Bei 4 beiderseits nach der Fremdkörperbohrung geimpften Kaninchen wurde Actidion in Rizinusöl angewendet, jedoch waren die Ergebnisse nicht besser.

3. Ergebnisse mit einer Mischung von Actidion und para-Fluorphenylalanin

a. Prüfung von para-Fluorphenylalanin (4 Kaninchen) 140 μ /ml

Dieser Versuchsserie ging eine Prüfung des p-Fluorphenylalanin voraus, ehe in einer Mischung mit Actidion angewendet wurde. Dabei zeigten sich bei drei von vier Tieren in den ersten beiden Behandlungstagen geringe Seitendifferenzen. Die Veränderungen glichen sich jedoch in den folgenden zwei Tagen einander an und zeigten bis zum Ende des Versuches keine Abweichung mehr.

b. Actidion und p-Fluorphenylalanin (Bohrimpfung, 8 Kaninchen)

Anschließend wurde eine Mischung von Actidion und p-Fluorphenylalanin an 8 geimpften Kaninchen geprüft. Zwei Tage nach der Impfung begann die stündliche Applikation der Mischung über einen Zeitraum von 4 Tagen.

Zu Behandlungsbeginn sah man vergrößerte Impfmaken, die mit einem Infiltrationshof umgeben waren.

Am 1. Tag nach Einsetzen der Therapie beobachtete man bei drei Tieren einen Rückgang der Infiltrationen an den behandelten Augen, während sich an den Kontrollaugen die Impfmaken vergrößert hatten und in den Randzonen zarte Sprossungen erkennen ließen.

Am 2. Tag war dieser Befund deutlicher geworden. Die behandelten Augen zeigten fast vollständigen Schwund der Infiltrationen und beginnende Abheilung der Impfmaken. An den Kontrollaugen hatten sich zu diesem Zeitpunkt die herpetischen Sprossungen weiter ausgedehnt und sich erste Dendritica ausgebildet, die unabhängig von der Impffigur über die Hornhaut verteilt waren.

Am 3. Tag traten bei diesen drei Tieren nun spontan herpetische Herde auf, teils von den abheilenden Impfmaken ausgehend, teils in der Peripherie des Impfkreises gelegen. Die Entwicklung dieser Veränderungen verlief nun in den nächsten 2 Tagen beschleunigt und glich sich damit den Veränderungen der Kontrollaugen an.

Am 5. Tag war eine Seitendifferenz zwischen den behandelten und den Kontrollaugen nicht mehr zu sehen.

An den Augen der übrigen 5 Tiere ließ sich keinerlei Beeinflussung des Krankheitsablaufes durch die Mischung des Actidion mit para-Fluorphenylalanin erkennen. Man beobachtete unter der Behandlung die Vergrößerung der Impfmaken, das Auftreten erster Herde am 2. Tag der Therapie, die weitere Ausdehnung der Dendritica und Stellata unter ödematöser Beteiligung des Epithels.

Der weitere Verlauf und die Abheilung entsprach bei diesen 8 Tieren den vorausgegangenen Versuchen.

Zusammenfassung

Die Wirkung eines Gemisches von Actidion und p-Fluorphenylalanin und sein kurzfristiger Erfolg bei 3 der 8 Tiere war wohl in erster Linie auf Actidion zurückzuführen. Die Entwicklung des Krankheitsbildes unter p-Fluorphenylalanin allein führte nicht wie unter Actidion zu einer anfänglichen Abheilung, sondern ließ lediglich eine wenig ausgeprägte Seitendifferenz erkennen.

4. Ergebnisse mit Puromycin

a. Prüfung der Verträglichkeit

Vor der Anwendung von Puromycin am herpesinfizierten Kaninchenaugen wurden zwei Konzentrationen in NaCl-Phosphatpuffer hinsichtlich ihrer Verträglichkeit geprüft. Je zwei Kaninchen wurde Puromycin

cin in einer Konzentration von 1 $\frac{1}{2}$ /ml oder von 10 $\frac{1}{2}$ /ml 24 Stunden lang stündlich in die rechten Augen getropft. Nach 24 Stunden waren sowohl Binde- als auch Hornhaut ohne Reizerscheinungen. Zur Behandlung der herpesinfizierten Tiere wurde Puromycin (10 $\frac{1}{2}$ /ml) benutzt.

b. Puromycin 10 $\frac{1}{2}$ /ml (Bohrimpfung, 5 Kaninchen)

Am 1. Tag nach Therapiebeginn beobachtete man an beiden Augen eine parallel gehende Entwicklung der herpetischen Effloreszenzen. Die bei Behandlungsbeginn mit Fluoreszein gut anfärbbaren Impfmacken hatten sich vergrößert, waren deutlicher anfärbbar und zeigten an ihren Rändern zackige Ausstrahlungen beginnender herpetischer Herde. Sie entwickelten sich im weiteren Verlauf zu mehrästigen, ausgedehnten, noch zarten Dendritica-Figuren. Gleichzeitig entstanden unabhängig von der Impffigur an der Peripherie des Impfkreis ein einzelne Stellataherde. Die herpetiformen Bildungen dehnten sich weiter aus, konfluieren teilweise und hatten nach 6 Tagen an beiden Augen gleichmäßig ihre deutlichste Ausprägung erhalten.

Zusammenfassung

Unter Puromycin beobachtete man eine an beiden Augen gleichlaufende Entwicklung herpetischer Veränderungen. Eine Verzögerung, wie unter Actidion, war nicht zu beobachten. Der Verlauf entsprach dem eines unbehandelten Herpes corneae.

5. Ergebnisse mit Aktinomycin

a. Prüfung der Verträglichkeit

Nach Prüfung der Verträglichkeit kam Aktinomycin in einer Konzentration von 1:100 einer Stammlösung von 1 mg/1 ml zur Anwendung. 5 Tiere wurden nach der Fremdkörperbohrung geimpft. 48 Stunden danach setzte die Behandlung ein, die bei stündlicher Applikation über 4 Tage durchgeführt wurde.

b. Aktinomycin 1:100 (Bohrimpfung, 5 Kaninchen)

Zu Behandlungsbeginn waren an den infizierten und den Kontrollaugen alle Impfstellen gut mit Fluoreszein anfärbbar und zeigten von den Rändern der Impfstellen ausgehende Sprossungen. Bei einem Tier wies das Kontrollauge an der oberen Hälfte der Hornhaut etwa 20 kleine, deutlich anfärbbare Herde von der Größe einer Impffigur außerhalb des Impfkreises auf.

Am 2. Tag hatten sich die Sprossungen an beiden Augen noch nicht wesentlich vergrößert; es waren aber weitere kleine Herde im Zentrum und um den Impfkreis herum nachweisbar.

Am 3. und 4. Tag entwickelten sich an den rechten Augen aus den von den Impfstellen ausgehenden Sprossungen kleine Stellata. Bei drei Tieren fiel eine im Zentrum der Impffigur gelegene schuppige Parenchymtrübung auf. An den Kontrollaugen war die Entwicklung der Effloreszenzen etwas weiter fortgeschritten; die Herde hatten sich vergrößert und von den Randzonen gingen Dendritica und Stellata aus. Bei einem Tier hatte sich zentral eine große Erosio gebildet, die allseits von großflächigen Herden umgeben war. Im weiteren Verlauf beobachtete man an den behandelten Augen eine minimale Verzögerung bei der Entwicklung des Herpes im Vergleich zum Kontrollauge. Dieser Seitenunterschied hielt aber nur während zweier Tage an. Danach war eine Differenz nicht mehr nachweisbar.

Am 5. und 6. Tag entstanden bei allen Tieren an beiden Augen aus einer anfangs geringen, zentral gelegenen Chemosis große zentrale Erosionen mit unregelmäßigen Rändern, die in Dendritica ausliefen. Außerdem beobachtete man bei 2 Tieren an den Kontrollaugen starke Irishyperämien. Die Parenchymtrübung der drei behandelten Augen hatte sich weiter verstärkt und ausgebreitet.

Am 7. Tag waren die Dendritica- und Stellata-Figuren teilweise konfluiert und begannen abzuheilen.

Im Verlauf von 10 Tagen bildete sich unter Vernarbung der herpetischen Gebilde und der Erosionen an den behandelten Augen dreier Tiere eine etwa 50 % betragende Parenchymschwellung und starke Trübung aus. Unter Gefäßeinsprossung, die auch teilweise an den Kontrollaugen zu sehen war, erreichte das Parenchym 24 Tage nach der Impfung wieder seine normale Dicke. Die Oberfläche der

Hornhaut war zu diesem Zeitpunkt bis auf die bindegewebigen Narben der herpetischen Veränderungen reizfrei.

Zusammenfassung

Man beobachtete unter der Behandlung mit Aktinomycin einen Herpesverlauf, der vom 3. Behandlungstage an bei 3 von 5 Tieren gegenüber den Kontrollaugen abgeschwächt war. Diese Erscheinung hielt aber nur während zweier Tage an. Danach entwickelten sich die herpetischen Figuren parallel zu den Kontrollaugen.

6. Ergebnisse mit Ribonucleinsäure (Bohrimpfung, 9 Kaninchen)

a. Impfung mit einem Gemisch von RNS (1 g/ml) und JES (5 Tiere)

5 Tieren wurde auf die Kontrollaugen das Virus aufgetragen, auf die rechten Augen ein Gemisch des Virus mit RNS. Die übrigen 4 Tiere wurden beiderseits mit dem Impfstoff behandelt. Die ersten 5 Tiere wurden nun 20 Tage lang ohne jegliche Therapie beobachtet.

Am 2. Tag nach der Impfung hatten sich an beiden Augen zweier Tiere die Impfmarken etwas vergrößert und waren deutlich anfärbbar. Von den Rändern gingen die ersten Dendritica her aus.

Am 3. Tag hatten sich diese weiter ausgedehnt. Außerdem beobachtete man bei einem dieser Tiere am behandelten Auge ein diffuses Epithelödem, das sich um die Impfmarken etwas verstärkte, sodaß deren Ränder wallartig erhaben schienen. Die Dendritica beider Augen dehnten sich bis zum

5. Tag weiter aus und heilten dann ab. Das Epithelödem des einen Tieres war zu diesem Zeitpunkt noch nur zentral, scharf begrenzt zu sehen. Nach 20 Tagen waren an beiden Augen die Impfmarken und die Dendritica vollständig vernarbt.

Bei den übrigen drei Tieren dieser Gruppe beobachtete man zwei Tage nach der Impfung eine deutliche Differenz zwischen den

mit Virus-RNS-Gemisch beimpften und den Kontrollaugen. Die Impfmarken waren an den rechten Augen praktisch abgeheilt und nur noch minimal anfärbbar. Dagegen zeigten sich an den Kontrollaugen stark anfärbbare Impfpunkte mit schwacher Knospung. Die Impfdefekte hatten sich zwei Tage später an den rechten Augen bis auf je zwei noch schwach anfärbbare Punkte (bei zwei Tieren) geschlossen und begannen dann abzuheilen.

An dem Kontrollaugen hatten sich die Sprossungen von den Impfmarken ausgehend weiter ausgedehnt und nahmen dendritiformes Aussehen an. Bei diesen 3 Tieren war der Verlauf des Prozesses an den Kontrollaugen weniger tiefgreifend als sonst.

Am 7. Tag nach der Impfung waren die Dendritica- und Stellata-Figuren am deutlichsten und begannen dann zu vernarben.

An den rechten Augen fielen bei zwei Tieren am 7. Tag von den Impfmarken ausgehende, bei einem Tier zwischen diesen gelegene flächig konfigurierte Dendritica- und zarte Stellata-Herde auf. Diese Veränderungen hatten nach zwei weiteren Tagen ihren Höhepunkt erreicht und vernarbt dann.

Die Abheilung war nach weiteren 10 Tagen (am 10. Tag) abgeschlossen. Die Impfdefekte waren punktförmig vernarbt und teilweise durch strichförmige Narbenzüge, die in ihrem Verlauf der Lage der abgeheilten Dendriticazüge entsprachen, verbunden. Die von Narben freie Hornhaut war reizfrei.

Zusammenfassung

Bei drei von fünf Tieren fand man in den ersten 6 - 7 Tagen eine zunehmende Vernarbung bis zur fast vollständigen Abheilung der Impfdefekte, während an den Kontrollaugen ein regelrechter Herpesverlauf mit deutlichster Ausprägung der Veränderungen am 7. Tag nach der Impfung und anschließender sich über 10 Tage erstreckender Vernarbung zu beobachten war. Vom 7. Tag nach der Impfung an traten an den behandelten Augen spontan herpetische Effloreszenzen auf, die sich zu Stellata- und Dendritica-Zügen ausdehnten. Die Entwicklung dieser Figuren bis zu ihrer maximalen Ausdehnung verlief wesentlich schneller als an den Kontrollaugen. Schon nach zwei Tagen hatten diese hinsichtlich Intensität und Ausdehnung ihren Höhepunkt erreicht. Der Heilungsprozeß verlief dann um die Verzögerung von 1 - 2 Tagen den Kontrollaugen parallel.

b. Behandlung mit RNS (4 Kaninchen)

Bei den 4 beiderseits geimpften Tieren wurde 2 Tage nach der Impfung mit der RNS-Behandlung in Tropfenform begonnen. Die RNS wurde vor jeder Applikation in NaCl-Phosphatpuffer gelöst und mit n/10 NaOH auf pH 7 eingestellt. Zwischen den Applikationen lag eine Zeitspanne von 3 Stunden.

Zu Behandlungsbeginn, 2 Tage nach der Impfung, fanden sich an beiden Augen deutlich anfärbbare Impfmarken, von deren Rändern ausgehend erste zarte Sprossungen zu sehen waren. In der unmittelbaren Umgebung dieser Veränderungen zeigten sich bei einem Tier Infiltrationen und ein diffuses Epithelödem. An den Kontrollaugen bildeten sich die gleichen Erscheinungen aus.

Am 2. und 3. Tag nach Beginn der Therapie entwickelten sich an beiden Augen an allen Impfmarken Stellata- und Dendritica-Herde, deren Begrenzung unterschiedlich stark infiltriert war.

Am 5. Tag waren beiderseits große Stellata- und Dendritica-Figuren entstanden, die sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befanden; teilweise in der Rückbildung, teils von den Rändern sich weiter ausdehnend.

Zwischen dem 6. und 7. Tag hatten sich die herpetischen Figuren am deutlichsten ausgeprägt. Die Heilung verlief unter Vernarbung von den Randgebieten der Herde ausgehend.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit RNS, die zwei Tage nach der Impfung einsetzte, ließ bei 4 Tieren eine Beeinflussung des Krankheitsablaufes nicht erkennen. Zu Behandlungsbeginn waren erste von den Randzonen der Impfddefekte ausgehende Knospungen sichtbar, die sich innerhalb von 6 Tagen bis zu ihrer maximalen Ausprägung entwickelt hatten. Im weiteren Verlauf trat bei einem Tier am Kontrollauge eine Irishyperämie und an beiden Augen aller Tiere eine parallel verlaufende Vernarbung der Impfddefekte und der herpetischen Veränderungen auf. Nach der vollständigen Abheilung sämtlicher Defekte war die um die Narbenzüge gelegene Hornhaut klar und reizfrei.

Die Beobachtung einer anfänglichen zunehmenden Vernarbung bei 3 Tieren, die mit einem Virus-RNS-Gemisch infiziert waren, ließ sich bei dieser Versuchsanordnung nicht nachweisen.

c. Applikation von RNS (1 g/ml) 48 Stunden vor der Impfung (4 Kaninchen)

Zur weiteren Klärung der Wirkung wurde bei jeweils 4 Tieren 48 Stunden vor der Infektion RNS auf die skarifizierte Hornhaut gegeben. Dazu wurden mit dem Fremdkörperbohrer 6 in 6 mm-Kreis angeordnete Epithelläsionen gesetzt und anschließend mit Lanzetten die frisch gelöste RNS aufgetragen. Nach 48 Stunden wurden die Bohrdefekte erneuert und der Impfstoff auf der Hornhaut verteilt.

Am 2. Tag nach der Impfung beobachtete man an beiden Augen der 4 Tiere zartstrahlige, von den Impfmarken ausgehende Infiltrationen, die sich

am 3. Tag weiter ausgedehnt hatten und in ihren Randzonen erste Stellata und Dendriticaherde zeigten. Dabei war auffällig, daß die mit RNS behandelten Augen gegenüber den Kontrollaugen eine deutlichere Ausprägung der herpetischen Veränderungen zeigten.

Am 5. Tag hatten sich die Befunde beider Augen wieder einander angeglichen und sich weitere, von dem Impfkreis unabhängige Herde ausgebildet; diese verliefen nun an beiden Augen parallel. Eine Seitendifferenz hinsichtlich Intensität und Ausdehnung der herpetischen Figuren war im weiteren Verlauf nicht zu beobachten.

d. Applikation von RNS (1 g/ml) 24 Stunden vor der Impfung (4 Kaninchen)

Die Applikation von RNS 24 Stunden vor der Impfung ließ einen an beiden Augen parallelen Verlauf beobachten. Nach sich ausbreitender Infiltration der Impfmarken traten Dendritica-, Stellata- und Geographica-Herde auf, die sich über der ganzen Hornhaut verteilten. Der weitere Verlauf entsprach den vorausgegangenen Versuchen und ließ eine Beeinflussung des Ablaufes ausschließen.

Zusammenfassung

Die Applikation der RNS 48 bzw. 24 Stunden vor der Impfung ließ keine Beeinflussung des Herpesverlaufes beobachten.

7. Encephalitis

Sowohl unter dem Einfluß von Actidion als auch der übrigen Substanzen beobachteten wir frühestens nach 9, spätestens nach 21 Tagen das Auftreten encephalitischer Erscheinungen. Diese Veränderungen traten teils spontan, teils eventuell unter den Belastungen der Untersuchung auf. Die Inkubationszeit der Encephalitis und deren Ausbruch ließ sich somit offenbar durch keines der angewandten Medikamente beeinflussen.

D. DISKUSSION

Virologische Beobachtungen mit einigen in vitro gut virostatisch wirksamen Antibiotika ließen eine Überprüfung im Tierexperiment ratsam erscheinen. Die untersuchten Substanzen zeigten in vivo dagegen geringere Wirkungen als in vitro, d. h. bei der Prüfung in der Zellkultur.

Wir sahen bei Actidion eine Differenz in der Ausdehnung und Intensität der herpetischen Veränderungen zwischen dem behandelten und dem Kontrollauge während der 4 Behandlungstage. Am 3. und 4. Tag beobachteten wir sogar teilweise Vernarbung der zarten Herpesfiguren. Vom 4. Tag an bildeten sich dann aber am behandelten Auge zunächst Effloreszenzen, die sich im weiteren Verlauf zu großflächigen Herpesfiguren ausdehnten. Dabei war auffällig, daß sich diese Veränderungen schneller entwickelten als am Kontrollauge und einen heftigeren Verlauf zeigten.

In diesem Zusammenhang ist anzunehmen, daß die sich in den Zellen des behandelten Gewebes anhäufenden Substanzen zunächst die Virusvermehrung blockiert, gleichzeitig aber auch derart in den Hornhautstoffwechsel eingreift, daß die Resistenz der Hornhaut gegen das Virus herabgesetzt wird.

Unter Aktinomycin zeigte sich ebenfalls eine Differenz zwischen behandeltem und Kontrollauge, die jedoch nicht so deutlich ausgeprägt war wie unter Actidion und lediglich eine Abschwächung des Herpesverlaufes am behandelten Auge erkennen ließ. Die Hemmung der herpetischen Veränderungen der behandelten Augen war ebenfalls nur während einer kurzen Zeitspanne festzustellen, nach deren Ablauf eine Beschleunigung des Verlaufes bis zur Angleichung der Befunde beobachtet wurde.

Die Verzögerung des Verlaufes am behandelten Auge unter para-Fluorphenylalanin war noch weniger deutlich ausgeprägt als unter Aktinomycin. In der Kombination mit Actidion war dagegen eine deutlichere Beeinflussung zu sehen, doch war diese sicher auf die Anwesenheit des Actidion zurückzuführen.

Die deutlichen Hemmeffekte bei virologischen Untersuchungen mit RNS ließen sich bei der experimentellen Keratitis beim Kaninchenaue nicht beobachten. Wir beobachteten nur unerhebliche

Differenzen zwischen den behandelten und den Kontrollaugen, die eine Einführung der RNS in die Therapie nicht gerechtfertigt erscheinen lassen.

Bei Anwendung von Puromycin sahen wir keinen Unterschied zwischen behandelten und Kontrollaugen; der Verlauf entsprach dem der Modellkeratitis.

Allen untersuchten Substanzen war gemeinsam, daß sie keinen Einfluß auf die Ausbreitung des Herpes-Stammes in das Gehirn nach experimenteller Herpeskeratitis am Kaninchenauge besaßen. 39 % der Tiere starben zwischen dem 12. und 18. Tag an encephalitischen Erscheinungen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An 75 Kaninchen wurde zunächst mit der GRÜTER'schen Schnittimpfung, später mit dem Hornhaut-Bohrer die fr-Variante des Herpesvirusstamms "JES" zur Erzeugung einer epithelialen Herpeskeratitis verwendet.

Die Modellkeratitis zeigte bei allen Tieren am 2. Tag nach der Impfung die ersten pathologischen Veränderungen in Form von Infiltrationen entlang der Impfrinnen, bzw. um die Impfmarken herum, sehr zarten Dendritica- und feinstrahligen Stellata-Herden. Diese erreichten ihre deutlichste Ausprägung zwischen dem 6. - 8. Tag. Die Spontanabheilung begann am 9. Tag und war nach etwa 34 Tagen abgeschlossen.

48 Stunden nach der Impfung wurde mit der Therapie begonnen, die bei stündlicher Applikation über durchschnittlich 5 Tage beibehalten wurde. Dabei kamen 6 Substanzen zur Anwendung, die auf ihre virostatistische Wirksamkeit überprüft wurden.

Actidion: Es zeigte sich eine Differenz zwischen dem behandelten und dem Kontrollauge. Anfänglich nachweisbare Infiltrationen, die im die Impfmarken bzw. um die Impfrinnen gelegen waren, bildeten sich unter der Behandlung zunächst zurück und begannen sogar teilweise zu vernarben. Trotz weiterer Gabe von Actidion traten vom 3. - 5. Tag an herpetische Veränderungen in Form ödematöser Auflockerung des Gewebes, Trübung des Parenchyms und Bildung dendritiformer Knospen auf. Die weitere Entwicklung verlief zeitlich den unbehandelten Augen mit einer Verzögerung von 3 bzw. 5 Tagen parallel.

Auffällig war die Entwicklung großflächiger Erosionen und Ulzera bei einigen Tieren. Die Abheilung ging in diesen Fällen unter allseitiger Vaskularisation einher.

Actidion und para-Fluorphenylalanin: Die Wirkung dieses Gemisches und sein kurzfristiger Erfolg ist wohl in erster Linie auf Actidion zurückzuführen. Die Entwicklung des Krankheitsbildes unter para-Fluorphenylalanin allein führte nicht wie unter Actidion zu einer anfänglichen Abheilung, sondern ließ lediglich eine Seitendifferenz beobachten, die nicht sehr ausgeprägt war.

Puromycin: Wir beobachteten eine an beiden Augen gleichlaufende Entwicklung herpetischer Veränderungen. Eine Verzögerung in der Entstehung herpetischer Effloreszenzen, wie unter Actidion, war hier nicht zu sehen. Der Verlauf entsprach dem eines unbehandelten Herpes corneae.

Aktinomycin: Wir sahen unter der Behandlung mit Aktinomycin einen Herpesverlauf, der vom 3. Behandlungstag an bei etwa 50 % der Tiere gegenüber den Kontrollaugen abgeschwächt war. Diese Erscheinung hielt aber nur 2 Tage an. Danach entwickelten sich die herpetiformen Figuren wie bei den Kontrollaugen.

RNS: Die Behandlung mit RNS, die 2 Tage nach der Impfung einsetzte, beeinflusste den Krankheitsablauf nicht. Zu Behandlungsbeginn waren erste, von den Randzonen der Impfdefekte ausgehende Knospungen sichtbar, die sich innerhalb von 6 Tagen bis zu ihrer deutlichsten Ausprägung entwickelt hatten. Im weiteren Verlauf sah man eine an beiden Augen parallel verlaufende Vernarbung der Impfdefekte und der herpetiformen Veränderungen.

Abschließend läßt sich sagen, daß keine der untersuchten Substanzen eine überzeugende Beeinflussung der Herpeskeratitis am Kaninchenauge zeigte. Die gute Hemmwirkung in vitro beruht auf der kurzen Zeitspanne zwischen der Infektion und der Zugabe der Hemmsubstanz, die zwischen 1 - 6 Stunden liegt. Eine Behandlung des Herpes simplex corneae in der Klinik ist aber im günstigen Fall erst nach der Ausbildung herpetischer Veränderungen auf der Hornhaut möglich. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache setzten wir die Therapie ebenfalls erst nach dem Auftreten erster herpetiformer Effloreszenzen an, um den klinischen Gegebenheiten weitgehend gerecht zu werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- AMANN, E. Neues Heilverfahren beim Herpes corneae febrilis
(Zbl. Ophth. 34, 118, 1910)
- ARNOLD Über Blaulichtbestrahlung bei Hornhauterkrankungen
(Klin. Mbl. f. Augenheilk. 71, Juli-Aug. S. 219, 1923)
- ASMUS Über günstige Erfahrungen bei Behandlung des Herpes corneae mittels Zinkiontophorese
(Klin. Mbl. f. Augenheilk. 68, Märzh. S. 338, 1922)
- BARON, A., Le BOURHIS, GOURAY Actions des corticosteroides sur les lésions herpetiques de la cornée
(Bull. Mém. Soc. franc. Ophth. 72, 647-657, 1959)
- BAUMGART, B. Contributo alla terapia ultravioletta di alcune cheratiti ulcerose
(Zbl. Ophth. 28, 638, 1933)
- BENNETT, L. L., SMITHERS, D., WARD, C. T. Inhibition of DNA-synthesis in mammalian cells by actidione
Biochim. et Biophys. Acta 87, 60 (1964)
- BRUNA, F. Ricerche sperimentali sull'azione dell'Aureomicina nell'infezione erpetica
(Boll. Ocul. 29, 469-510, 1950)
- BRUNA, F. Ricerche sull'azione del Cortisone nella infezione erpetica sperimentale
(Boll. Ocul. 31, 547-558, 1952)

- CARLEVARO, G. F. Azione della Vitamina B1 in alcune affezioni
oculari
(Ann. Ottalm. 67, 355-388, 1939)
- CARTON, M., MILLER, H. A., DUCHENE, J.
Premières Impressions expérimentales et cli-
niques sur l'emploi local de la Terramycin
(Soc. d'Ophth. de Paris 19, 1, 1952)
- CRICK, R. P., SORSBY, A., UNGAR, J.
Aureomycin, Chloramphenicol and Terramy-
cin in Ophthalmology
(Brit. Med. J. 4831, 301-304, 1953)
- DECKER, J. F. de, ARENDT, I.
Über die Wirksamkeit von UKW auf Erkan-
kungen des menschlichen Auges
(Klin. Mbl. f. Augenheilk. 95, 462-470,
1935)
- DISSON, E.
Über Herpes corneae febrilis
(Zbl. Ophth. 41, 128, 1927)
- ESTEBAN, A., SENA, J. A.
Das Hexamethylentetraminphenylcinchonat
in der Ophthalmologie
(Arch. Oph., Buenos Aires 4, 328-333, 1929)
- FABER
Traitement des affections herpetiques de la
cornée par les rayons x
(Bul. Soc. Ophth., Paris etc. nr. 5, 378-
379, 1938)
- FALKE, D.
Die Hemmung der Synthese des Herpes-sim-
plex-Virus durch p-Fluorphenylalanin
(Arch. Ges. Virusforschung, im Druck)
- FALKE, D., KOHLHAGE, H.
Vermehrungshemmung des Herpes-simplex-
Virus durch Ribonucleinsäure
(Arch. Ges. Virusforschung, 14, 404, 1963)

- FALKE, D. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Riesenzellbildung und Infektiosität von Herpes-simplex-Virus
(Arch. Ges. Virusforschung, im Druck)
- FISHER, A. A. Treatment of Herpes simplex with Mocassin snake venom
(Arch. of Dermatol. 43, 444-446, 1941)
- FRANCOIS, J., NEETENS, A. L'IDU dans le traitement des k ratites herpetiques
(Ann. d'oculist. 197, 513 (1963))
- FRANK, S. Formolized Herpes-Virus Therapy and the neutralizing substance in Herpes simplex
(J. invest. Dermatol. 1, 267-282, 1938)
- GALEZOWSKI De l'anest sie de la corn e dans l'herpes f brile de cette membrane
(Zbl. Ophth. 9, 220, 1885)
- GALEZOWSKI Des diff rentes vari t s d'herpes de la corn e et ulc rerougeant herp tique
(Zbl. Ophth. 11, 26, 1887)
- GELLER, H., SCHWARTZ, A., THYGESON, Ph. Effect of Cortison on experimental Herpes simplex keratitis of the rabbit
(Americ. J. of Ophth. 34, 885-888, 1951)
- GOLDBERG, I. H., REICH, E., RABINOWITZ, M. Basis of Aktinomycin action 1. DNA-binding and inhibition of RNA-polymerase synthesisic reactions by Actinomycin
(Proc. Nat. Acad. of Sci. 48, 2094, 1962)
- GOLDBERG, I. H., RABINOWITZ, M. Actinomycin D inhibition of deoxyribonucleic acid-dependent synthesis of RNA
(Science 1936, 315, 1962)

- GROS, H. B. Traitement de l'herpes de la cornée
(Clin. ophth. 12, Nr. 11, S. 610-611, 1923)
- GRÜTER, W. Erfahrungen mit Kurzwellenbehandlung bei
Ulcer serpens corneae und bei herpetischen
Erkrankungen des Auges
(Klin. Mbl. Augenheilk. 95, 605-608, 1935)
- GRÜTER, W. Experimentelle und klinische Untersuchun-
gen über den sog. Herpes corneae
(Ber. d. dtsh. ophth. Ges. 42, 162-167,
1920)
- GRÜTER, W. Zur Äthertherapie des Herpes corneae
(Klin. Mbl. Augenheilk. 102, 572-573,
1939)
- GUNDERSEN, T. Herpes corneae; with special references to
its treatment with strong solutions of jo-
dine
(Arch. of Ophth. 15, 225-249, 1936)
- GUTMANN, A. Die Lichttherapie von Augenleiden
(Strahlenther. 31, 322-324, 1929)
- HALL, WENDELL. C. Radiation treatment of Herpes simplex
(Amer. J. Roentgenol. 39, 393-396, 1938)
- HALLETT, J. W. Clinical and experimental studies with
tissue scrapings in external ocular diseases.
The use of Antihistaminics in Herpes sim-
plex infections
(Amer. J. Ophth. 34, 409-414, 1951)
- HAMILTON, L. D., FULLER, W., REICH, E.
X-ray diffraction and molecular model
building studies of the interaction of Acti-
nomycin with nucleic acids
(Nature 198, 538-540, 1963)

HILMAZER, GOETZ, DUHAMEL

Observations cliniques à propos d'une certaine de cas d'herpes cornée
(Bull. Soc. Ophth. Fr. 1959, 678-680)

HIRAI, T., SHIMONURA, T.

The mode of some antibiotics in their inhibitory effect on tobacco mosaic virus multiplication
(Phytopath. Z. Chem. Abstr. 1792 e, 1962)

HOGAN, M. J.

Corneal transplantations in the treatment of herpetic disease of the cornea
(Amer. J. Ophth. 43, 2, 147-160, 1957)

JONES, B.

The management of ocular Herpes
(Trans. ophth. Soc. U. K. 79, 425-437, 1960)

KAUFMANN, H. E.

Chemotherapy of Virus disease
(Chemotherapia (Basel) 7, 1, 1963)

KRATZNELSON, A. B.

The existing views on the etiopathogenesis clinical picture and therapy of herpetic keratitis
(Vestn. Ophth. (Moskau) 72, 27-33, 1959)

KELLY, R. J.

Treatment of Herpes simplex with Moccasin venom
(Arch. of Dermatol. 38, 559-602, 1938)

KOHLHAGE, H., SIEGERT, R.

Zwei genetisch determinierte Varianten eines Herpes-simplex-Stammes
(Arch. f. d. ges. Virusforsch. 12, 1962)

KRAUPA-RUNK, Martha

Prinzipien zur Klinik und Therapie des Herpes corneae
(Zeitschr. f. Augenheilk. 50, 345-354, 1923)

KÜCHLE, H. J., KUNZE, B.

Erfahrungen mit JUDR (IDU) bei Virus Affektionen der Hornhaut
(Klin. Mbl. Augenhk. 144, 490, 1964)

- KÜCHLE, H. J. Zur Frage unerwünschter Nebenwirkungen
von IDU auf die Hornhaut
(Ber. dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 65,
409, 1964)
- LEVINTHAL, C., KEYNANT, A., HIGA, A.
 Messenger RNA turnover and protein syn-
thesis in *B. subtilis* inhibited by Actinomy-
cin D
(Proc. Nat. Acad. of Sci. 48, 1631, 1962)
- LEVY, HILTON, B. Effect of Actinomycin D on HeLa-Cell
nuclear RNA metabolism. (28521)
(Proc. Soc. Exp. Biol. 13, 886-889, 1963)
- LEVY, J. P. Le traitement de la kératite herpétique par
les gamma-globulines en application lo-
cale
(Bull. Soc. Ophth. Fr. 510-513, 1960)
- LÖWENSTEIN, A. Übertragungsversuche mit dem Virus des
fieberhaften Herpes
(Klin. Mbl. f. Augenheilk. 64, 15-31,
1920)
- MACKNESON, R., ORMSBY, H. L.
 The effect of the broad and medium spec-
trum antibiotics on the virus of Herpes
simplex
(Amer. Journ. Ophth. 39, 689-691, 1955)
- MANEN, J. G. van Die Behandlung des Herpes corneae mit
dem Dampfkauter von Wessely
(Arch. Augenhk. 107, 254-258, 1933)
- MILIAN, A. A propos du traitement de l'herpes réci-
dant par la radiothérapie
(Bull. de la Soc. fr. dermatol. et de sy-
philigr. 34, 783, 1927)

- MUCH, V. Bienengifttherapie bei Herpes corneae, Keratitis superficialis punctata simplex und epidemica
(Ophthalmologica (Basel) 115, 89-100, 1948)
- NAVARRO, M., DIAZ, CANEJA, A. und E.
Biologische Behandlung des Herpes ocularis
(Arch. Ophth. hisp. amer. 33, 367-369, 1933)
- NEUBAUER, H. Die Anwendung des Fremdkörperbohrers zur Erzeugung rein epithelialer Verlaufsformen bei tierexperimenteller Hornhautimpfung mit Herpes simplex
(Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 900-903, 1964)
- NIESSING, K. Dissertation Marburg 1965
(in Vorbereitung)
- REICH, E., FRANKLIN, R. M., SHATKIN, A. J., TATUM, E. L.
Action of Actinomycin D on animal cells and viruses
(Proc. Nat. Acad. Sci. 48, 1238-1245, 1962)
- ROGGENKÄMPER Äther in der Therapie des Herpes corneae
(Klin. Mbl. f. Augenheilk. 101, 285-286, 1938)
- ROIZMAN, B. The programming of Herpes-virus multiplication in doubly-infected and in Puromycin treated cells
(Proc. Nat. Acad. Sci. 1963)
- RUCKLE, S. Studies with measles virus. I. Propagation in different tissue culture systems
(Journal Immunol. 78, 330, 1957)
- SCHMIDT, K. Mercurochrom-Augentropfen in der Allgemeinpraxis
(Med. Welt 605-606, 1951)

- SCHNEWEIS, K. E., NEUBERGER, H., MEYER, H. J.
Zur Cortison-Wirkung bei experimenteller
Keratitis herpetica
(Albrecht v. Graefe's Arch. f. Ophth. 166,
1963)
- SCUDERI, G.
Sull'azione dell'Aureomicina del Chloramfe-
nicolo della Terramicina nell'erpete corne-
ale
(Giorn. Ital. Oftalm. 5, 119-136, 1952)
- SHATKIN, A. J.
Actinomycin D and Vaccine-virus infection
of HeLa-cells
(Nature 119, 357-358, 1963)
- SHIMIZU, Y.
Studies on the Herpes corneal Treatment of
the experimental herpetic Keratitis in Rab-
bits
(J. chin. Ophth. 14, 26-37, 1960)
- SIMKOVA, M.
Über die Therapie der herpetischen Erkan-
kungen des Auges. Therapie mit Gynergen
und "Dihydroergotamin Sandoz"
(Ophthalmologica (Basel) 119, 381-396,
1950)
- SIMON, C.
A propos de la communication sur un cas
d'alopécie en aire chez un lapin récemment
atteint de keratite herpetique experimentale
(Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.
30, 5, 1923)
- STEINSEIFER, W.
Zur Verwendung des Elektrokauters bei Ul-
cus serpens und Herpes corneae
(Z. Augenheilk. 95, 51-57, 1938)
- STERN, C.
Fortschritte in der Behandlung des Herpes
(Fortschr. Ther. 6, 498-502, 1930)
- THIEL, R., WACKER, A.
Die Behandlung der Keratitis herpetica mit
Thyminanlogen Verbindungen
(Klin. Mbl. Augenhk. 141, 94, 1962)

- THOMAS, C. C. Herpes simplex. A case of unusually extensive recurrent type, apparently cured after Autoserotherapie
(Arch. of Dermatol. 43, 817-821, 1941)
- THYGESON, P., KIMURA, S. J.
Observations on herpetic Keratitis and Keratoconjunctivitis
(Arch. of Ophth. 56, 375-388, 1956)
- WOLLENSAK, J. Antimetabolite zur Therapie von Viruserkrankungen am Auge
(Vortrag auf dem 3. intern. Kongreß f. Chemotherapie. Stuttgart 1963)
- WOLLENSAK, J. Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des Herpes corneae
(Tagg. d. Bayr. Augenärzte, München 1960, Klin. Mbl. Augenhk. 138, 588, 1961)
- WOLLENSAK, J., KLARE, M.
Therapie der Keratitis superficialis herpetica
(Graefe Arch. Ophth. 167, 214, 1964)

Es ist mit eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. H. Neubauer für die Überlassung des
Themas und die großzügige Unterstützung der Arbeit
zu danken.

Herrn Doz. Dr. D. Falke möchte ich für die Über-
lassung des Impfstoffes und der untersuchten Substan-
zen, sowie für wertvolle Ratschläge meinen Dank aus-
sprechen.

Ferner möchte ich Frau Ursprung und Frau Försterling
für technische Hilfe ganz besonders danken.

Lebenslauf

Am 8. 11. 1939 wurde ich als Tochter des Kaufmannes Hellmut Simonis und seiner Ehefrau Elisabeth Simonis, geb. Hase, in Frankfurt/M. geboren. Ostern 1946 trat ich in die Anna-Schmidt-Schule in Frankfurt ein. Dort bestand ich Ostern 1950 die Aufnahmeprüfung für die höhere Schule und Ostern 1959 die Reifeprüfung. Anschließend immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt/M. Im SS 1960 legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Vom SS 1961 bis zum WS 1962/63 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Hier bestand ich am 5. 11. 1962 die ärztliche Vorprüfung. Seit dem SS 1963 war ich an der Philipps-Universität Marburg/L. immatrikuliert und bestand hier am 22. 4. 1966 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Frankfurt: Artelt, Czerny, Egle, Giersberg, Halbsguth, Heinz, Kramp, Müser, Ortmann, Royen, Starck, Wezler, Wieland,

in Erlangen-Nürnberg: Bauer, Behrends, Haug, Heim, Keidel, Knorr, Leonhardt, May, Müller, Scheiffahrt, Segschneider, Windorfer,

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Jacob, Lang, Linneweh, Lübberts, Martini, Marx, Neubauer, Petri, Rodeck, Siess, Siegert, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Straub, Streicher, Würterle.

